

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20983

研究課題名(和文) 化学療法誘発性末梢神経障害に関するG蛋白質共役型受容体の下流シグナル伝達の解明

研究課題名(英文) Downstream signaling of G protein-coupled receptors in chemotherapy-induced peripheral neuropathy

研究代表者

土田 陸平(Tsuchida, Rikuhei)

東京大学・医学部附属病院・特任臨床医

研究者番号：30907796

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：リゾホスファチジン酸を産生する酵素であるオートタキシン(ATX)はENPP2遺伝子にコードされる。顎顔面手術を受けた患者とがん性疼痛患者を対象に、疼痛強度(VAS)、オピオイド必要量とENPP2のSNPsとの関連性を検討した。その結果、2つのSNPs(rs7832704とrs2249015)でminor alleleを持つ患者と、VASを改善するのに要したオピオイド投与量が有意に関連していた。以上からENPP2遺伝子多型のminor alleleを持つ患者では、他の遺伝子多型の患者と比較して疼痛の重症化およびオピオイド必要量との関連を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

疼痛は原因によって侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛に分けられるが、これらに対してそれぞれ鎮痛薬が存在する。ただし、個々によって異なる疼痛の程度や鎮痛薬による鎮痛効果の個人差について考慮されることはない。こうした個人差を生む要因として遺伝子多型が指摘される。基礎研究から疼痛の重症化の原因としてリゾホスファチジン酸の産生酵素であるオートタキシンが指摘された。今回我々の研究によってオートタキシンの遺伝子多型と疼痛の重症化や鎮痛薬の必要量が関連していることを示した。これらの結果からあらかじめ疼痛が重症化する患者を予測できる可能性があり、創薬の標的として新たな候補になる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Autotaxin (ATX), an enzyme that produces lysophosphatidic acid, is encoded by the ENPP2 gene. We investigated the association between pain intensity (VAS), opioid requirements and SNPs in ENPP2 in patients who received the mandibular sagittal split ramus for jaw deformities and those with cancer pain. The results showed that the opioid dose required to improve the VAS was significantly associated with patients with a minor allele at two SNPs (rs7832704 and rs2249015). In conclusion, we found an association between pain severity and opioid requirement in patients with the minor allele of the ENPP2 polymorphism compared to patients with other genetic polymorphisms.

研究分野：神経障害性疼痛

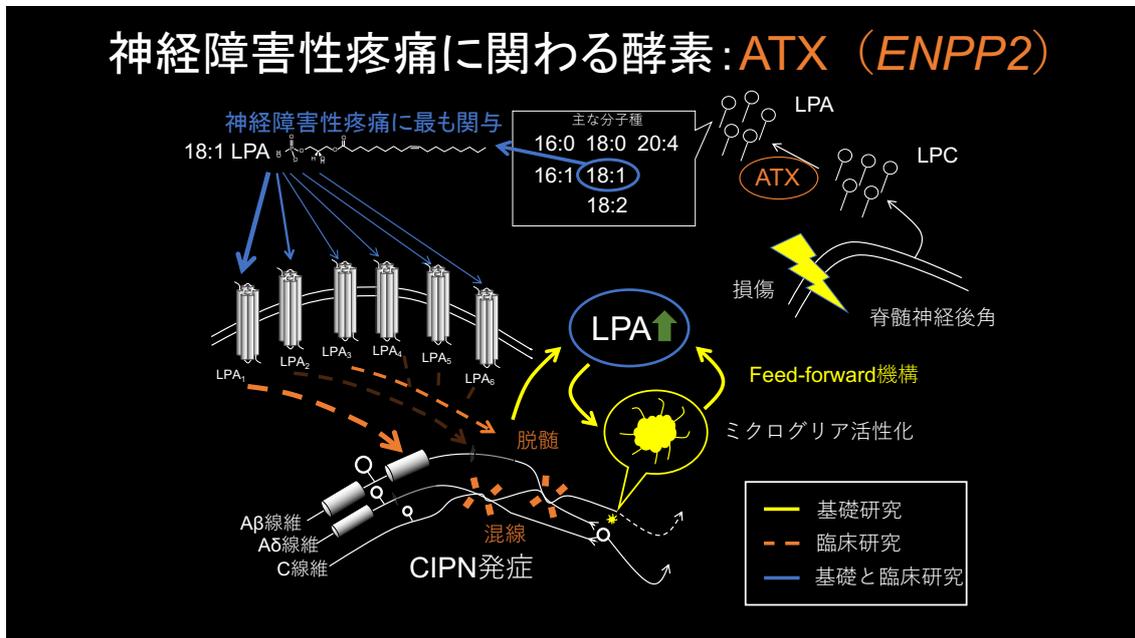
キーワード：オートタキシン 遺伝子多型 神経障害性疼痛 ENPP2 リゾホスファチジン酸

1. 研究開始当初の背景

神経障害性疼痛の1つで代表的疾患である化学療法誘発性末梢神経障害の患者を対象に血液データを集積し、リゾホスファチジン酸 (LPA) 受容体の下流にある G タンパク質の遺伝子多型を調べる予定であったが、当初予定していたデータ数よりも見込みが少なくなることが予想されたため、基礎研究で疼痛 (神経障害性疼痛を含む) の発症や重症化と関与が指摘されているオートタキシン (ATX) について、神経障害性疼痛の要素を持つ術後痛およびがん性疼痛を持っている患者を対象に血液データを集積し、患者の疼痛の程度や必要とした鎮痛薬量について調査し、ATX の遺伝子 (*ENPP2*) の遺伝子多型と疼痛との間に関連が見出せるか調べる方針とした。

2. 研究の目的

リゾホスファチジン酸 (LPA) 受容体 1~6 のうち、これまでに我々は LPA 受容体 1 と LPA 受容体 3 の遺伝子多型 (SNPs) が化学療法誘発性末梢神経障害の発症および重症化に関連していることを明らかにしてきた。LPA 受容体 1 と LPA 受容体 3 ではその下流の細胞内シグナル伝達において共通の G 蛋白質 ( $G\alpha q/11, G\alpha 12/13$ ) と異なる G 蛋白質 ( $G\alpha i/o$ ) の関与が知られており、これらの G 蛋白質の遺伝子多型 (GNAQ, GNA11, GNA12, GNA13, GNAI1, GNAI2, GNAO1) と術後痛、がん性疼痛、オピオイド感受性との関連を調査した。その結果、GNAQ では術後痛およびオピオイド感受性との関連性が示され、GNAI1 はがん性疼痛、GNAI2 はオピオイド感受性との関連が示された。疼痛の分類の中で、特に神経障害性疼痛の重症化因子として関連が指摘されている LPA は、その前駆体であるリゾリン脂質がオートタキシン (ATX) によって加水分解されることで産生される。ATX は、主に脳、胎盤、卵巣、小腸で発現しているのが確認されているが、実は正常組織だけでなく、肝細胞癌や前立腺癌、神経芽細胞腫、非小細胞肺癌等の多くの癌腫においても発現することが報告されている。基礎研究では神経障害性疼痛の重症化と ATX (ATX の遺伝子 = *ENPP2*) の関与は多数報告されている。当方の基礎研究では神経障害性疼痛モデルのラットを用いて ATX 阻害薬を投与したところ、健側とほぼ同等まで疼痛強度が下がり、髄液中の LPA 濃度は低値を維持していることが示された。ところが臨床研究では基礎研究で報告されているような結果は現在のところ確認できない。そのため、神経障害性疼痛および、がん性疼痛を有する患者を対象に *ENPP2* の遺伝子多型と疼痛重症度の関連を調べた。



### 3. 研究の方法

神経障害性疼痛の要素が大きい下顎骨切り術を受けた患者 356 人を探索群として、術後 24 時間以内の平均疼痛強度 (VAS) および、鎮痛目的で使用したフェンタニルの投与量を、*ENPP2* 遺伝子多型と比較検討した。次に検証群として、がん種を問わずがん性疼痛を有する患者 90 人を対象に疼痛強度を NRS で評価し、*ENPP2* 遺伝子多型と比較検討した。その際に、探索群と検証群で共通した SNPs が 10 個あったため多重性を考慮した。

### 4. 研究成果

探索群の結果として *ENPP2* 遺伝子多型と術後 24 時間に使用したフェンタニル投与量で有意差があった SNPs は 2 つ (rs7832704 と rs2249015) 抽出された。次に検証群として、*ENPP2* 遺伝子多型とがん性疼痛の NRS で多重性を考慮した結果、探索群と同様な SNPs が 2 つ得られた。したがって、探索群より *ENPP2* 遺伝子多型の minor allele があると、体重当たりの術後 24 時間でのフェンタニル必要量が多かった。検証群より *ENPP2* 遺伝子多型の minor allele があると、がん性疼痛の NRS が高かった。以上から *ENPP2* 遺伝子多型の minor allele を持つ患者では、他の遺伝子多型の患者と比較して疼痛の重症化およびオピオイド必要量との関連があることを明らかにした。*ENPP2* 遺伝子がコードする ATX が産生する LPA はミクログリア活性化作用や神経傷害によって神経過興奮を引き起こすことが知られており、遺伝子多型によって ATX の産生増加や機能亢進を介して LPA シグナル伝達を強化し、疼痛の重症化やオピオイド鎮痛薬の必要量が増加した可能性を考える。また、ATX/LPA 軸はリンパ球のホーミングを介した血管新生や腫瘍との関連、自己免疫性疾患などの炎症性疾患との関連が明らかにされており、術後の炎症性疼痛の重症化やオピオイド感受性とも関連している可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tsuchida Rikuhei, Nishizawa Daisuke, Fukuda Ken-ichi, Ichinohe Tatsuya, Kano Kuniyuki, Kurano Makoto, Ikeda Kazutaka, Sumitani Masahiko	4. 巻 24
2. 論文標題 Genetic Polymorphisms of ENPP2 Are Possibly Associated with Pain Severity and Opioid Dose Requirements in Patients with Inflammatory Pain Conditions: Clinical Observation Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6986 ~ 6986
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms24086986	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 土田陸平
2. 発表標題 ENPP2の遺伝子多型は神経障害性疼痛の疼痛重症度と関連する
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第56回学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------